



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C12P 21/02, A61K 37/02 C07K 3/02, A61K 41/00 C12N 13/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/24645 (43) Date de publication internationale: 9 décembre 1993 (09.12.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00524 (22) Date de dépôt international: 2 juin 1993 (02.06.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/06765 4 juin 1992 (04.06.92) FR (71)(72) Déposant et inventeur: STERNHEIMER, Joël [FR/ FR]; 46, rue de la Montagne Sainte-Geneviève, F-75005 Paris (FR). (74) Mandataire: ORES, Bernard; Cabinet Ores, 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: AU, CA, CZ, JP, KR, RU, US, brevet euro- péen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: METHOD FOR THE EPIGENETIC REGULATION OF PROTEIN BIOSYNTHESIS BY SCALE RESONANCE (54) Titre: PROCEDE DE REGULATION EPIGENETIQUE DE LA BIOSYNTHESE DES PROTEINES PAR RESO- NANCE D'ECHELLE (57) Abstract <p>The present invention relates to a method for the epigenetic regulation of protein biosynthesis which consists in using, on the biosynthesis of proteins, scale resonance regulating action of sound transpositions of temporal sequences of quantum vibrations associated with their elongation; said action may be a stimulation or an inhibition of said biosynthesis depending on whether the modulation of the frequencies of vibrations used is in phase with or of opposite phase to said elongation. The result is further stabilized by the action of coloured transpositions of groups of quantum vibrations arising from the spacial conformation of proteins from said elongation. The applications, particularly in the agri-foodstuff and health industries, include for implementation purposes a method of defining the metabolic role of proteins from their aminoacid sequences.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention est relative à un procédé de régulation épigénétique de la biosynthèse des protéines, qui consiste à utiliser l'action régulatrice, par résonance d'échelle, sur la biosynthèse des protéines, des transpositions sonores de séquences temporelles de vibrations quantiques associées à leur élongation; cette action pouvant être une stimulation ou une inhibition de cette biosynthèse, suivant que la modulation des fréquences des vibrations utilisées est en phase ou en opposition de phase avec cette élongation; le résultat obtenu étant en outre stabilisé par l'action des transpositions colorées de groupements de vibrations quantiques découlant de la conformation spatiale des protéines issues de cette élongation. Les applications, notamment dans les domaines de l'agro-alimentaire et de la santé, incluent pour leur mise en œuvre un procédé permettant de délimiter les rôles métaboliques des protéines à partir de leur séquence en acides aminés.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

PROCÉDÉ DE RÉGULATION ÉPIGÉNÉTIQUE DE LA BIOSYNTHÈSE
DES PROTÉINES PAR RÉSONANCE D'ÉCHELLE

La présente invention est relative à un procédé de régulation épigénétique de la biosynthèse des protéines in situ, et aux applications de ce procédé, notamment dans les domaines de l'agro-alimentaire et de la santé. Il consiste à
5 utiliser l'action régulatrice, par résonance d'échelle, sur la biosynthèse des protéines, des transpositions sonores de séquences temporelles de vibrations quantiques associées à leur élongation. Cette action peut être, soit une augmentation du taux de cette synthèse, en même temps qu'une
10 régularisation de son rythme, soit une diminution de ce taux, suivant que la modulation des fréquences des vibrations utilisées est en phase ou en opposition de phase avec cette élongation (ceci étant vrai aussi bien pour les vibrations quantiques que pour leurs transpositions sonores). Le
15 résultat obtenu est en outre stabilisé par l'action, toujours par résonance d'échelle, de transpositions lumineuses (colorées) des groupements de vibrations quantiques découlant de la conformation spatiale des protéines issues de cette élongation.

20 Ce procédé s'applique de façon spécifique à toute protéine dont on connaît la structure. Son emploi est toutefois d'autant plus approprié que la synthèse de cette protéine dépend plus fortement de facteurs épigénétiques, c'est-à-dire extérieurs à l'ADN de l'organisme auquel elle
25 appartient, et spécialement dans le cas présent, de facteurs acoustiques et électromagnétiques; en outre il requiert, pour son application pratique, la détermination des agonismes et antagonismes métaboliques de ces protéines, dus aux phénomènes de résonance d'échelle associés naturellement à
30 leur biosynthèse. La caractérisation de ces protéines dans leurs sous-ensembles métaboliques associés (délimitant ainsi leur rôle métabolique à partir de leur séquence en acides aminés) est encore un aspect de la présente invention.

L'identification des protéines propres à être régulées dans le cadre d'une application donnée inclut enfin d'autres critères -- tels que la correspondance entre des phénomènes acoustiques et électromagnétiques dont les effets peuvent être observés chez les êtres vivants eux-mêmes, et les séquences protéiques transposées -- qui constituent également une modalité de la présente invention.

I. La mise en évidence des propriétés musicales des particules élémentaires (J. Sternheimer, C.R.Acad.Sc.Paris 297, 829, 1983), tout en soulignant la nécessité d'une théorie cohérente pour ces dernières, a notamment permis d'y suggérer un rôle important pour l'échelle à laquelle se déroulent les phénomènes, comprise comme une dimension autonome par rapport à l'espace-temps. Des développements ultérieurs (amorçés dans J. Sternheimer, Colloque international "Louis de Broglie, Physicien et penseur", Ancienne Ecole Polytechnique, Paris, 5 - 6 novembre 1987) ont amené à conclure à l'existence physique d'ondes quantiques associées aux particules et se propageant, non seulement dans l'espace-temps mais aussi dans cette dimension d'échelle, reliant ainsi entre eux des niveaux successifs dans l'organisation de la matière. Ces ondes, dont nous avons pu écrire et résoudre les équations de propagation, autorisent ainsi une action d'une échelle sur l'autre entre phénomènes suffisamment semblables pour pouvoir constituer, en un sens mathématiquement bien défini, des harmoniques d'un même fondamental (J. Sternheimer, Ondes d'échelle, I. Partie physique, 1992, à paraître; II. Partie biologique, dont un résumé suit).

Les raisons théoriques de leur existence comme la conformité à l'expérience de diverses conséquences de leurs propriétés font apparaître les ondes d'échelle comme un phénomène universel dont la fonction est au départ d'assurer la cohérence entre les différentes échelles d'un système quantique, et qui prend notamment forme et peut être décrit

dans le processus de biosynthèse des protéines. L'élongation de la chaîne peptidique résulte en effet de l'addition séquentielle d'acides aminés apportés sur le ribosome par des ARN de transfert (tARN) spécifiques. Lorsqu'un acide aminé, initialement à l'état libre, vient se fixer sur son tARN, il est à cet instant déjà suffisamment stabilisé vis-à-vis de l'agitation thermique, tout en conservant une relative autonomie du fait qu'il n'est lié au tARN que par un seul degré de liberté, pour que sa longueur d'onde broglienne atteigne l'ordre de grandeur de sa taille: cela lui confère des propriétés ondulatoires, et l'interférence entre l'onde d'échelle qui lui est alors associée et celles émises similairement par les autres acides aminés, résulte en une synchronisation, au bout d'un temps très bref que l'on peut évaluer à $10^{-12,5}$ s environ, des fréquences propres associées à ces acides aminés suivant une même gamme musicale, qui dépend donc précisément de la population des ARN de transfert. Toutefois à l'approximation de la gamme tempérée, cette gamme est universelle, grâce à la distribution très particulière des masses de ces acides aminés, qui en est déjà très proche. (De façon similaire, les nucléotides de l'ADN sont eux aussi accordés sur une même gamme musicale, ainsi qu'on le vérifie aisément d'après leurs masses).

Mais le phénomène auquel nous nous référons va se manifester de façon plus explicite encore lorsque, l'acide aminé étant porté par son tARN, ce dernier vient à son tour se fixer sur le ribosome. A ce moment en effet, c'est-à-dire jusqu'au transfert qui va aller l'accrocher à la chaîne peptidique, la stabilisation vis-à-vis de l'agitation thermique devient telle que la longueur d'onde de l'acide aminé dépasse sa taille d'un bon ordre de grandeur. L'onde d'échelle qu'il émet alors va interférer, à l'échelle de la protéine, avec les ondes analogues préalablement émises par les autres acides aminés, ce qui va entraîner des contraintes de type musical pour la succession temporelle des fréquences propres associées à ces ondes, afin que les ondes d'échelle

puissent (généralisant la situation précédente) poursuivre leur parcours et assurer ainsi une cohérence et une communication entre plusieurs niveaux de l'organisme -- par exemple, la seule succession de ces ondes aura déjà pour conséquence une minimisation des dissonnances (distances harmoniques) et écarts de fréquences (représentés par les distances mélodiques) entre acides aminés successifs; de plus, chaque onde d'échelle apparaissant comme une superposition d'ondes reliant deux niveaux donnés (et donc d'abord celui de chaque acide aminé à celui de la protéine) en des temps double, triple... du temps mis par la plus rapide, ceci impliquera l'existence de périodes de minimisation des distances harmoniques notamment, marquant des ponctuations dans la succession temporelle des fréquences; ce que les autres niveaux compléteront de corrélations d'autant plus riches et marquées qu'ils sont eux-mêmes plus nombreux à influencer sur la synthèse de la protéine. Ceci a comme conséquence une prédiction remarquable: les protéines doivent posséder, dans la succession même des fréquences propres quantiques associées à la séquence de leurs acides aminés, des propriétés musicales d'autant plus nettes et élaborées que leur biosynthèse est plus sensible aux facteurs épigénétiques en général; et en retour, il doit être possible d'agir épigénétiquement, de façon spécifique pour chaque protéine, sur cette biosynthèse.

L'examen des séquences protéiques apparaissant dans la littérature [cf. M. O. Dayhoff, *Atlas of protein sequence and structure*, vol. 5 et suppl., N.B.R.F. (Washington) 1972-78; mises à jour accessibles via CITI 2, 45 rue des Saints-Pères, Paris] permet de confirmer qu'il en est bien ainsi; non seulement toutes les protéines possèdent des propriétés musicales dans l'enchaînement de leurs acides aminés, mais ces propriétés sont d'autant plus développées que ces protéines sont, d'une façon générale, plus sensibles épigénétiquement. En outre la transposition acoustique des suites de fréquences propres correspondant à la production

d'ondes d'échelle en phase avec l'élongation d'une protéine donnée exerce une action *stimulante* sur la biosynthèse de cette protéine *in vivo*; et, de façon corrélative, une action *inhibante* au contraire pour des ondes d'échelle en opposition de phase. Ces actions, qui reproduisent à notre échelle les actions semblables s'exerçant déjà à l'échelle quantique entre protéines lors de leur synthèse (et jouant donc un rôle important dans leur métabolisme: les protéines musicalement homologues sont ainsi, de façon systématique, métaboliquement agonistes), paraissent effectivement générales pour tous les êtres vivants sensibles aux vibrations sonores, et nous avons eu à maintes reprises l'occasion de les observer.

Dans le cas des animaux ayant un système nerveux, il semble que l'on puisse donner (au moins chez les vertébrés, où les "potentiels microphoniques" reproduisant fidèlement la forme d'onde appliquée ont bien été observés) la description suivante de ces phénomènes: l'onde sonore est transformée au départ du nerf auditif en impulsions électromagnétiques de même fréquence; celles-ci, en vertu de l'invariance d'échelle des équations de Maxwell, agissent alors directement, par résonance d'échelle, sur leurs transpositions quantiques; les amplitudes quantiques associées étant proportionnelles au carré du nombre de protéines synthétisées simultanément, le phénomène de résonance va se traduire, dans le cas d'ondes d'échelle en phase, par une augmentation du taux en même temps qu'une régulation du rythme de la synthèse; et dans le cas d'ondes d'échelle en opposition de phase par une diminution de ce taux. [Ainsi qu'on pourra le noter, les potentiels microphoniques précédant, dans le nerf auditif, la naissance des influx nerveux proprement dits (cf. P. Buser et M. Imbert, *Audition*, Hermann éditeur, Paris 1987), le mécanisme invoqué ici ne sollicite pas, à ce stade, l'analyse cérébrale de ces influx]. Chez les plantes, la sensibilité (mécanique) aux sons est bien visible -- notamment par interférométrie -- et l'onde d'échelle fonctionne en théorie

de façon analogue.

La solution de l'équation des ondes d'échelle, qui entraîne effectivement l'existence d'ondes d'échelle ayant une portée de l'ordre du nombre d'Avogadro (comme c'est le cas pour les transpositions mentionnées ci-dessus), amène à prévoir en outre des propriétés similaires pour les ondes d'échelle issues de la *répartition spatiale* des acides aminés (dont la longueur d'onde broglie est alors du même ordre que leur taille) dans la protéine une fois synthétisée, avec une portée cette fois-ci de l'ordre de la racine carrée de ce nombre: l'examen de leurs structures tertiaires confirme l'existence d'harmonies de fréquences vibratoires entre acides aminés spatialement voisins dans les protéines (et particulièrement à leur surface, comme on peut s'attendre d'après leur longueur d'onde), en même temps que nous avons effectivement pu observer, à l'aide des transpositions colorées de ces fréquences, une stabilisation sensible des effets obtenus grâce aux transpositions musicales.

La présente invention découle de ces observations.

II. Pour le décodage des protéines, on procède ainsi:

1. On détermine la suite des fréquences de la façon suivante: à chaque acide aminé correspond une note de musique dont la fréquence exacte est obtenue, à partir des fréquences propres des acides aminés à l'état libre (proportionnelles à leurs masses), par minimisation de la distance harmonique globale $\sum_i P_i P_j \log \sup(p_i, q_j)$ calculée pour l'ensemble des couples de notes possibles, les (p_i / q_j) étant les intervalles harmoniques globalement les plus proches des rapports de fréquences propres correspondants en tenant compte de leurs proportions respectives P_i, P_j dans la population environnante des ARN de transfert tout en respectant la condition $\delta f < \Delta f / 2$ où δf est le déplacement de la fréquence initiale vers sa valeur synchronisée et Δf l'écart entre les deux fréquences synchronisées successives de la gamme obtenue

qui entourent cette fréquence initiale, puis (de façon analogue au procédé décrit dans le brevet français n° 83 02122 du même inventeur) transposition dans le domaine des fréquences audibles.

- 5 A l'approximation de la gamme tempérée, on obtient de cette façon un code universel pour la stimulation des synthèses protéiques:

Gly = la grave; Ala = do; Ser = mi; Pro, Val, Thr, Cys = fa; Leu, Ile, Asn, Asp = sol; Gln, Lys, Glu, Met = la; His =
10 si bémol; Phe = si (ainsi que SeC); Arg, Tyr = do; Trp = ré aigu

et un autre pour son inhibition, obtenu à partir du précédent par symétrisation des logarithmes des fréquences autour de leur valeur centrale:

- 15 Trp = do; Arg, Tyr = ré; Phe, SeC = mi bémol; His = mi; Gln, Lys, Glu, Met = fa; Leu, Ile, Asn, Asp = sol; Pro, Val, Thr, Cys = la; Ser = si bémol; Ala = ré aigu; Gly = fa aigu de façon à résulter globalement en des ondes d'échelle respectivement en phase et en opposition de phase avec celles
20 qui ont lieu dans le processus de synthèse. (Par code universel, nous entendons ici que ce code est identique pour toutes les protéines à l'approximation de la gamme tempérée; le la grave, pour une fréquence centrale située 76 octaves en-dessous du centre de gravité des fréquences initiales de
25 la leucine, de l'isoleucine et de l'asparagine, est à 220 Hz. La définition de la distance harmonique donnée ci-dessus reprend, en l'explicitant, celle proposée par Y. Hellegouarch, C. R. Math. Rep. Acad. Sci. Canada, vol. 4, p. 277, 1982). Plus finement, les valeurs exactes dépendent des proportions
30 des groupements d'acides aminés ci-dessus dans la population des ARN de transfert environnant la biosynthèse de la protéine, et peuvent être calculées à chaque fois.

2. On détermine la ou les périodes apparaissant dans la molécule.

- 35 L'existence même de ces périodes découle directement, comme nous l'avons signalé en I, de celle des ondes

- d'échelle. L'indication d'au moins certaines d'entre elles est usuellement donnée par la présence de *cadences* manifestes (telles que GG, F-S -- c'est-à-dire F suivi peu après de S -- ainsi que la cadence de fin du signal peptide lorsque celui-ci est présent, en stimulation; suites de R ou Y, en inhibition; exceptionnellement, pauses relatives impliquées par des variations de l'harmonie qui seraient autrement trop brutales; et dans tous les cas, cadences de retour sur la tonique) marquant des ponctuations du développement musical.
- 10 On détermine ensuite plus précisément les *passages homologues* par la *répétition* soit directement de notes (lorsque c'est le cas, la période est donnée par un simple calcul d'autocorrélation des notes; ou encore plus finement -- en minimisant les écarts de notes -- par le nombre qui minimise
- 15 la moyenne sur la protéine des distances mélodiques à un nombre entier de notes d'écart), soit de *mouvements mélodiques* (la période est alors donnée par un calcul d'autocorrélation des signatures ou signes des variations de fréquences d'une note à l'autre; ou plus finement, par un
- 20 calcul d'autocorrélation des distances mélodiques d'une note à l'autre comptées avec leur signe, i. e. multipliées par les signatures correspondantes; ou plus finement encore, par le nombre qui minimise la moyenne sur la protéine des variations de proche en proche des distances mélodiques à un nombre
- 25 entier de notes d'écart; la *répétition* des *contours mélodiques* étant de son côté précisée par un calcul d'autocorrélation des paires, ou mieux encore des triplets de signatures), soit encore par la logique du mouvement harmonique qui reproduit les notes ou le mouvement mélodique
- 30 à une transposition harmonique simple près (octave, quarte ou quinte en général; la période est alors donnée par le nombre qui minimise la moyenne sur la protéine des distances harmoniques à un nombre entier de notes d'écart). Quelquefois aussi, lorsqu'un "alignement" de séquences similaires --
- 35 notamment chez différentes espèces -- est disponible, la

période apparaît dans les additions ou délétions entre certaines de ces séquences. Le résultat doit donner une progression cohérente mélodiquement et harmoniquement. On tient compte pour cela du fait que les dernières notes de
5 chaque période ou membre de phrase -- d'une façon générale la seconde moitié, et plus particulièrement la dernière note -- ainsi que celles qui sont situées sur des *temps forts* (dont la caractérisation sera précisée au § 4) sont les plus importantes pour cette progression. Le résultat final est
10 alors le plus significatif (c'est-à-dire que l'on pondère ces différents éléments en fonction de leur importance relative dans la protéine, et notamment les distances harmonique et mélodique par le carré du rapport de leurs écarts-types normalisés) respectant l'ensemble de ces critères: il en
15 existe généralement un, nettement plus significatif que les autres, comme cela se produit lorsque l'on cherche à déterminer par le calcul les repliements spatiaux des molécules; les cas analogues à l'allostérie existent cependant, et ont une signification biologique (stimulation
20 ou inhibition par telle molécule ou par telle autre lors du métabolisme), mais portent alors plus fréquemment sur la position des barres de mesure que sur la période (fonction métabolique différente suivant le contexte par exemple CG-riche ou AT-riche, les barres de mesure dépendant de la
25 composition de l'ADN comme les "arbres de Noël" visibles lors de certaines synthèses -- cf. B. Alberts et al., *Biologie moléculaire de la cellule*, 2^e éd., trad. fr. Flammarion 1990, p. 539 -- en témoignent).

3. On rectifie, le cas échéant, telle ou telle période
30 particulière afin que les passages mélodiques en rapport (c'est-à-dire se répétant ou se suivant) se retrouvent à la même position dans la mesure: on en déduit les durées individuelles des notes. (Cette opération d'*ajustement du phrasé à la mesure* est comparable à ce qui se produit dans le
35 phénomène bien connu de l'allongement des voyelles d'un texte chanté).

Dans la pratique, les opérations des § 2 et 3 s'effectuent le plus aisément à l'aide d'un clavier tel que ceux de marque Casio possédant une touche "one key play", ou d'un ordinateur programmé similairement à cet effet, dans lequel on a préalablement stocké en mémoire la suite des fréquences des notes telles que déterminées au §1, et où l'on fait ensuite défiler la séquence des notes, ce qui permet un contrôle et un ajustement de ces opérations. Celles-ci nécessitent toutefois alors quelques précautions; la prudence implique notamment de décoder aussi la même molécule ou une molécule musicalement homologue, dans le sens inhibiteur (ou en tout cas dans le sens inverse du sens initial), en tenant compte du fait que les molécules ont bien souvent un sens de décodage privilégié: il est fréquent en particulier, pour des couples de molécules exerçant sensiblement la même fonction, que l'une soit plus musicale en inhibition et l'autre en stimulation (c'est notamment le cas dans le métabolisme de l'immunité et de l'auto-immunité); dans ce cas, la présence et la distribution des cadences (qui diffèrent en stimulation et en inhibition, cf. § 1) permet normalement de les reconnaître d'emblée, et de se préserver en conséquence.

4. On vérifie le style rythmique par la distribution des bases de l'ADN: d'abord, le cas échéant, par leurs autocorrélations (lorsque, la molécule étant suffisamment musicale, la période de ces autocorrélations correspond à celle de la protéine; elles déterminent alors en principe les barres de mesure, les rangs des triplets de bases -- ou plus exactement des bases en troisième position dans ces triplets -- pour lesquels les pics d'autocorrélation sont les plus élevés correspondant aux notes les plus accentuées) puis en utilisant l'usage des codons, par comparaison avec des molécules connues (déjà décodées, ou plus régulières et donc posant moins de difficultés) ayant le même style rythmique supposé: le style de rythme musical (qui, en contraignant l'accentuation des notes, influe ainsi sur le choix des bases

en troisième position) déterminant (au moins approximativement) de façon univoque cet usage des codons, des molécules de même style doivent donc avoir (très sensiblement) le même usage des codons. On rectifie le cas
5 échéant corrélativement le décodage de certains passages.

5. On cherche alors à déterminer le *timbre*. Celui-ci est en principe distinct pour chaque molécule, et en tout cas pour chaque répartition des notes. En théorie il dépend principalement de la molécule elle-même, mais il dépend aussi
10 de chacun des niveaux de l'organisme, qui rétroagissent sur la structure harmonique des acides aminés. Une première approche en est fournie par l'ajustement de la répartition des notes de la molécule à la courbe théorique de cette répartition (telle qu'elle peut se déduire de l'équation des
15 ondes d'échelle, et qui correspond à ce que l'on observe en moyenne sur l'ensemble des protéines), d'où l'on déduit (comme dans le brevet français n° 83 02122) quels harmoniques sont amplifiés et lesquels sont atténués dans le timbre recherché; on sélectionne alors le timbre le plus approchant
20 dans une palette de timbres naturels donnés à priori (telle qu'une mémoire de voix pour échantillonneurs, ou comme on en trouve déjà incluses dans de nombreux expandeurs et logiciels musicaux). Ceci implique plus précisément de distinguer trois situations: répartition des notes constante le long de la
25 molécule (on a alors une structure harmonique relativement fixe); variations brutales de répartition (on a alors plusieurs timbres d'instruments successifs, par exemple cytochrome C avec plusieurs registres d'orgue); variations progressives de répartition (celle-ci reproduit alors
30 l'évolution de la structure harmonique d'une seule note dans le temps, par exemple myosine où cette évolution indique très nettement un timbre de trompette).

D'autre part, la détermination du *tempo* ne pose en principe pas de réel problème au technicien, dans la mesure
35 où il découle normalement du style rythmique déterminé plus

12

haut; il est en général d'autant plus rapide qu'il y a d'importantes redondances dans la séquence protéique, comme c'est notamment le cas pour les protéines fibreuses.

6. On détermine enfin les couleurs par application du
 5 code, lui aussi universel en première approximation, déduit des fréquences de vibration des acides aminés individuels à l'aide de la formule (issue de la théorie des ondes d'échelle) $\nu \approx \nu_0 \text{Arg ch}(e^{(f/f_0)\text{Logch1}})$, où f , f_0 représentent les fréquences propres quantiques associées aux acides aminés
 10 comme précédemment et ν , ν_0 celles des couleurs, les indices ν dénotant les valeurs centrales; ce qui fournit le code suivant relatif à la stabilisation des protéines synthétisées in situ (celui relatif à la stabilisation de leur inhibition s'en déduisant comme au § 1 par symétrisation des logarithmes
 15 des fréquences par rapport au jaune citron central):

Gly = rouge sombre; Ala = vermillon; Ser = orange; Pro, Val, Thr, Cys = ocre; Leu, Ile, Asn, Asp = citron; Gln, Glu, Lys, Met = vert; His = émeraude; Phe = bleu; Arg, Tyr = indigo; Trp = violet,

20 ces fréquences étant ensuite décalées vers le rouge ou le violet en fonction de la répartition globale des fréquences de la molécule, de façon analogue au timbre précédemment. Les positions spatiales des couleurs étant alors celles qu'occupent les acides aminés dans les représentations
 25 spatiales tridimensionnelles des molécules.

III. Exemples.

On trouvera ci-après quelques exemples de décodages musicaux et colorés de séquences protéiques. (Dans ces exemples comme dans les figures, nous utiliserons par
 30 commodité les codes à une lettre pour les acides aminés, soit Gly = G; Ala = A; Ser = S; Pro, Val, Thr, Cys = P, V, T, C respectivement; Leu, Ile, Asn, Asp = L, I, N, D; Gln, Glu, Lys, Met = Q, E, K, M; His = H; Phe = F; Arg, Tyr = R, Y; Trp = W).

1) *Exemple de protéine régulière de bout en bout.* Sur les alignements évolutifs d'une protéine particulièrement bien étudiée, le cytochrome C, on remarque une délétion constante de huit acides aminés (quelquefois sept) chez les protéines animales par rapport aux protéines végétales. L'examen des autocorrélations de notes et de contours mélodiques confirme cette première indication de valeur de la période musicale; si l'on compte en effet le nombre de fois que l'on rencontre la même note, ainsi que le même sens de variation des hauteurs de notes trois fois de suite (le même triplet de signatures), à un nombre entier k de notes de distance, on obtient le résultat suivant:

	Valeurs de k	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Autocorrélations de notes	19	15	15	20	19	15	17	21	14	17	18	13
15	Autocor. de contours mél.	1	7	4	6	5	10	8	13	5	4	4	4
	Total	20	22	19	26	24	25	25	<u>34</u>	19	21	22	17

le pic à k = 8 valant environ 2,5 écarts-types (par rapport à sa valeur au hasard $22,3 \pm 4,7$ déterminée à partir de la répartition des notes de la molécule); la signification de ce pic étant encore sensiblement renforcée par l'utilisation des distances mélodiques comme décrit en II 2 (elle dépasse nettement 3 écarts-types si l'on inclut les autocorrélations d'intervalles mélodiques, en prenant pour définition de la distance mélodique entre deux notes la valeur absolue de la différence des numéros d'ordre de leurs fréquences tempérées dans la gamme obtenue en II 1, ordonnées dans le sens ascendant -- définition qui dérive de la nomenclature usuelle seconde, tierce, etc... pour les notes d'un mode musical; le pic secondaire à k = 7 devient alors légèrement significatif, correspondant comme nous verrons plus bas à l'allongement relatif de la 7ème note qui tend à précéder le retour sur la tonique, tandis que celui à k = 4 est renforcé lorsqu'on utilise les distances harmoniques comme décrit en II 2, car il correspond, ainsi que nous le verrons plus loin, à des repliements spatiaux de la molécule). L'examen des cadences confirme également cette valeur, de même que celui des

homologies internes (ainsi, les cinq dernières notes des premier, deuxième et troisième groupes de 8 forment ensemble une superposition harmonique exacte, autrement dit un canon à trois voix). Plus précisément, ces deux derniers examens
5 amènent à montrer d'abord une plus grande importance relative des septième (cadence F-S sur la deuxième période) et huitième (retour à la tonique, la mineur) notes de chaque période, cette dernière l'emportant encore sur la précédente (la cadence parfaite SQ à la 16ème note l'emportant sur la
10 cadence F-S qui précède, avec le retour à la tonalité initiale); le découpage (le plus économique tenant compte des contraintes précédentes) de la période s'ensuit, six doubles croches, une croche, une noire (à savoir des durées relatives 1-1-1-1-1-2-4, avec un rythme en 6:8; cf. figure 1). On
15 notera la cohérence de la progression mélodique (d'où procède principalement la régularité observée) en même temps que la richesse de la progression harmonique, la tonalité de la mineur étant assortie de modulations en mi mineur (mesure 2), sol mineur (mesure 8), fa majeur (mesures 3 et 9) notamment.
20 Si l'on examine ensuite la distribution des bases de l'ADN, on constate que les première et septième notes de chaque période favorisent, nettement, respectivement l'adénine et la thymine en troisième position, tandis que les troisième et huitième notes favorisent dans les mêmes
25 conditions la cytosine et la guanine. Tout en confirmant le découpage précédent pour la période et les durées relatives des notes (à savoir le fait que les septième et huitième notes ont des durées respectivement double et quadruple de la première), ceci montre de plus que dans un milieu AT-riche,
30 les temps forts vont se trouver sur les première et septième notes, et donc les barres de mesure sur la première, tandis que dans un milieu CG-riche la séquence musicale va démarrer sur une anacrouse (temps forts sur les troisième et huitième notes, barre de mesure sur la troisième). On en conclut que
35 la protéine doit avoir, suivant ces milieux, des rôles

15

métaboliques distincts. De fait, l'étendue de son action métabolique est d'abord attestée par son degré d'évolution musicale (par comparaison avec la séquence de l'Euglène gracile par exemple, par rapport à laquelle, dès les trois
5 premières mesures, on peut observer une amélioration de 56% du niveau [de régularité] mélodique et de 16% du niveau [de régularité] harmonique, définis à partir de la minimisation des distances respectivement mélodiques et harmoniques entre notes successives); la recherche des homologues musicales
10 avec d'autres protéines montre ensuite d'une part une superposabilité avec l'endozepine, avec un cadre de lecture musicale compatible avec la barre de mesure sur la première note, et qui est effectivement une molécule (légèrement) AT-riche: ce qui permet de préciser un rôle "antidépresseur"
15 pour le cytochrome (et sa musique), par désinhibition de la neurotransmission, le cas échéant; et d'autre part un enchaînement musical (en démarrant alors sur une anacrouse) avec la cytochrome oxydase, qui est effectivement (légèrement) CG-riche, et qui termine la chaîne respiratoire,
20 autre rôle métabolique du cytochrome C qui précède dans cette chaîne la cytochrome oxydase.

Pour ce qui est du timbre, la tonalité étant ici en la (mineur), la quasi-absence de la quarte (ré) et la faiblesse relative de la quinte (mi) comparée à la nette dominance de
25 la tonique et à l'abondance de l'octave (la grave - la médium) vont privilégier les harmoniques 1 et 2 au détriment des suivants, indiquant un timbre d'orgue, avec en fait des registres un peu différents suivant les passages. Enfin les couleurs se groupent effectivement en "taches" colorées sur
30 la protéine mature (cf. figure 2) avec, comme dans le cas de la musique, de remarquables réponses harmoniques. (A noter que la détermination des couleurs est utile pour confirmer le décodage musical, dans la mesure où certaines autocorrélations de notes se traduisent non dans la période
35 musicale mais dans les repliements spatiaux de la molécule:

il faut donc pouvoir le cas échéant les déduire si l'on veut déterminer par ce moyen les périodes musicales; c'est le cas ici ou un "pic" secondaire de ces autocorrélations -- $k = 4$, dû à l'hélice α du début notamment, que l'on peut voir sur la figure 2 -- correspond à ces repliements. Inversement le 5 décodage musical peut ainsi donner des indications sur la structure spatiale d'une protéine).

2) Exemple de contrôle du décodage d'une protéine présentant des variations rythmiques. Comme nous venons de le 10 voir, le décodage d'une protéine peut être contrôlé à plusieurs niveaux, incluant le décodage de molécules connues pour être métaboliquement agonistes, ainsi que la cohérence des prédictions que l'on peut tirer, sur le plan du métabolisme, des homologues musicales observées. On peut de 15 cette façon reconstruire de proche en proche de larges pans du métabolisme à l'échelle moléculaire. Ceci, ainsi que nous allons le voir, facilite à son tour le décodage: dans l'exemple précédent, la "formule rythmique" du cytochrome C peut être schématisée comme suit

20 $|6/8 \text{ GDVEKGK:K:}::| \text{ IFIMKCS:Q:}::| \text{ CHTVEKG:G:}::|$, etc...
+ + + + + + + + + + + + + + + +

les + soulignant les temps forts et les | indiquant les positions des barres de mesure, tandis que les : représentent l'allongement des notes.

Pour la sous-unité III de la cytochrome oxydase, qui 25 s'enchaîne musicalement avec le cytochrome C, le début est au contraire clairement une formule à quatre temps comme les homologues internes le font voir simplement (ainsi les notes 7 à 22, qui rappellent par leur contour la manière de Bach, se partagent en groupes de quatre notes superposables chacun 30 avec le suivant). A la huitième mesure, on retrouve une mesure non seulement superposable sur tous ses temps forts à la première mesure du cytochrome C, mais en fait même pratiquement identique à la troisième du même cytochrome. Ceci implique un allongement de la huitième mesure (comme la 35 cadence présente à la fin de cette mesure le signale déjà

d'elle-même) en mesure à six temps (fig.1):

```
|4/8 MTHQSHAY|HMKPSPW|PLTGALSA|LLMTSGLA|
+++++ +++++ +++++ +++++
MWFHFHSM|TLLMLGLL|TNLTMYQ||6/8 WWRDVTR:|||||
+++++ +++++ +++++ +++++
ESTYQGH:H:|TPPVQKG:|||||
+++++ +++++ +++++ +++++
```

- 5 Ce changement de rythme (de 4/8 en 6/8) est également bien visible dans les autocorrélations de bases de l'ADN, où le pic proéminent passe, à cet endroit, du quatrième au sixième triplet de bases (et bien que le rythme ternaire des bases, qui domine habituellement les autocorrélations de bases des parties codantes de l'ADN, soit ici un peu moins marqué). (Sur la figure 1, on a fait démarrer la séquence sur une anacrouse, accentuant ainsi comme indiqué plus haut le temps fort sur la troisième note, en vue de l'enchaînement avec la variante rythmique en milieu CG-riche du cytochrome C).
- 15 3) Exemple de reconstitution de chaîne métabolique incluant stimulations et inhibitions. Donnons un autre exemple de reconstitution, de proche en proche, de chaîne métabolique. Le décodage de l'histone 4 est particulièrement aisé: la périodicité de 7 est clairement visible sur la
- 20 séquence au début de la molécule, les G répétés à deux acides aminés d'intervalle indiquent un rythme binaire, et les cadences G-G qui terminent les deux premières périodes précisent d'emblée un rythme à quatre temps:

```
|SGRGKGG:|KGLGKGG:|;
+++++ +++++
```

- 25 ce découpage se poursuit jusqu'à la fin de la séquence, avec la seule exception de la dernière mesure qui est syncopée afin de retrouver par homologie interne la rythmique des deux premières mesures (fig.3). La répartition globale des notes indique une structure harmonique correspondant à un timbre de
- 30 flûte, et les "sauts de notes" répétés du début, qui suggèrent un son comportant une attaque, permettent même de préciser un timbre de type flûte de pan.

L'histone 4 est une des protéines les plus conservées de tout le règne animal et végétal. Ce qui ne veut pas dire que

son action métabolique, manifestement essentielle, n'aie
besoin parfois d'être tempérée: ainsi le thème de ses deux
premières mesures se retrouve, en inhibition et transposé
d'une quarte, dans la partie conservée du début de la
5 chalcone synthase, enzyme de pigmentation de nombreuses
plantes à fleurs (fig.3). Ceci peut être rapproché du rôle
supposé de la chromatine, dont l'histone 4 fait partie, dans
la fixation du magnésium: au printemps, les plantes ont
besoin de beaucoup de magnésium (pour la photosynthèse) et sa
10 fixation a besoin d'être stimulée (y compris par les chants
d'oiseaux qu'évoque le thème de cette molécule); la chalcone
synthase est alors inhibée; tandis qu'à l'automne, la
stimulation plus faible de l'histone va désinhiber la
chalcone synthase et permettre le remplacement du vert des
15 feuilles par les vives couleurs de cette saison, dont on
comprend mieux ainsi, de par leur composante épigénétique, la
variété tant chantée des poètes.

De fait, en écoutant la transposition sonore de
l'histone 4, les auditeurs ont rapporté à plusieurs reprises
20 une "envie de manger du chocolat", qui contient du magnésium
(certains ont même signalé "cela fait un peu l'effet du
magnésium en granulés, sauf que cet effet est ici immédiat").
Ce qui, peut-on faire remarquer, présente des inconvénients
pour des personnes ayant un taux de cholestérol un peu trop
25 élevé. Et de fait, le décodage musical de la chalcone
isomérase, métaboliquement agoniste de la chalcone synthase,
mais qui "fonctionne mieux" musicalement en stimulation,
comporte une suite de thèmes et variations dont la succession
chez les plantes à fleurs reproduit les thèmes de toute la
30 chaîne métabolique de régulation du cholestérol chez l'homme:
l'écoute de cet antagoniste "au deuxième degré" de l'histone
4 permettra ainsi (selon une méthode généralement applicable
dans ce type de situation) de corriger éventuellement l'effet
secondaire signalé. En outre la fréquence des quarts
35 ascendantes chez la chalcone isomérase tend à se rapprocher
de celle que l'on observe chez la myosine chaîne légère

alcali des mammifères, qui stimule la contraction musculaire (tandis que le magnésium agit comme on le sait comme décontractant musculaire). Son écoute aura ainsi également pour effet de pousser à l'exercice physique, autre moyen bien
5 connu d'aider la régulation du cholestérol. Ce dernier exemple souligne en fait l'importance d'un phénomène quasi-général, à savoir la coopération épigénétique de différents facteurs dans la stimulation de la synthèse des protéines, qui rend notamment compte de l'aspect sémantique
10 ou informatif par lui-même des séquences musicales: il en est ainsi de l'évocation, par l'écoute de la myosine, de marches militaires par exemple.

4) *Exemple d'analyse biochimique d'une coopération épigénétique faisant intervenir des superpositions harmoniques.* L'analyse biochimique, lorsqu'elle est possible, de ces coopérations épigénétiques peut encore constituer une aide précieuse au décodage. Ainsi, un autre moyen bien connu de stimuler épigénétiquement la décontraction musculaire est la chaleur, dont l'action bienfaisante sur les rhumatismes
15 par exemple est bien connue. L'action de la chaleur est médiée par un groupe de protéines dites *heat shock*, en général synthétisées ensemble. Ceci suggère que l'on devrait y trouver des superpositions harmoniques: et de fait, la hsp27, qui est apparemment la plus musicale, se superpose
20 avec le début de la hsp70, la plus abondante, qui joue ici un peu le rôle d'une ligne de basse. Ces deux molécules se superposent elles-mêmes avec le début de la troponine C, qui régule le calcium dans la contraction musculaire, et dont on est ainsi amené à prévoir un rôle d'autant plus important
25 comme antirhumatismal que son niveau musical est élevé (fig.4). Il convient cependant de souligner que bien d'autres molécules, elles aussi d'un niveau musical élevé et épigénétiquement sensibles, peuvent se trouver impliquées dans ce type d'affection, depuis la stimulation de la
30 prolactine et de la lipotropine beta (précurseur de la

20

beta-endorphine) jusqu'à l'inhibition du récepteur de l'oestrogène, en passant par l'inhibition des IgE et de l'interleukine 1 beta.

Ces quelques exemples montrent assez clairement comment de larges pans du métabolisme peuvent ainsi être reconstitués de proche en proche, avec de nombreuses façons de vérifier ou de contrôler la cohérence des résultats obtenus, et de préciser par là-même les décodages musicaux des protéines concernées.

10 IV. Applications.

Pour les applications, on utilisera les transcriptions soit sous forme de partitions musicales, soit sous forme d'enregistrements des séquences musicales obtenues, ainsi que des représentations spatiales colorées des protéines, ensemble ou séparément, sur tout support approprié tel que disque, disquette, cassette audio ou vidéo, ou support papier, tissu ou autre pour les images colorées notamment.

Les enregistrements des séquences musicales peuvent être réalisés à partir des partitions établies comme en II (dont nous avons donné en III quelques exemples), en utilisant l'une des méthodes évaluées dans B. H. Repp, J. Acoust. Soc. Am. 88, p. 622 (1990); la plus précise de ces méthodes ayant été utilisée lors des exemples d'applications présentés ici.

1) Dans les domaines agro-alimentaire et textile d'abord, la possibilité de stimuler certaines synthèses protéiques bien spécifiques, concernant par exemple la lactation des bovins, la fermentation des levures de boulangerie, le goût sucré de certains fruits, ou des fibres animales ou végétales (kératine de la laine des moutons, fibroïne du ver à soie, etc...), ainsi que des protéines propres à certaines plantes officinales; et dans le domaine environnemental, par exemple l'assimilation d'effluents industriels par végétaux interposés, en stimulant la biosynthèse des protéines correspondantes. Nous avons ainsi pu observer, chez une vache à qui étaient donnés à écouter

régulièrement pendant 15 jours, au moment de la traite, les enregistrements des transpositions musicales des séquences en acides aminés de la prolactine, de la lactoglobuline et de la lactalbumine bovines, une diminution d'un facteur 3 de la

5 quantité relative de petit lait, résultant en un lait fortement enrichi en protéines et un fromage en conséquence particulièrement savoureux. De même, chez des tomates à qui l'on donnait, pendant leur période de croissance, un "cocktail" de transpositions musicales de protéines diverses

10 incluant des inhibiteurs de virus spécifiques, diverses extensines, puis une enzyme de floraison (la LAT 52), une protéine de défense antibactérienne dont nous attendions également, de par son homologie musicale avec la thaumatococcus, une amélioration de la teneur en sucre (la P 23), et enfin

15 des inhibiteurs d'enzymes de ramollissement des fruits (pectinesterase et polygalacturonase), nous avons pu observer une nette augmentation de la taille et du nombre des fruits (au total d'un facteur 3,5 environ) en même temps qu'une amélioration sensible du goût sucré chez une proportion

20 significative de celles qui avaient reçu plus particulièrement la P23. Ces résultats remarquables s'assortissent cependant d'un certain nombre de précautions: il existe ainsi des contre-indications à un excès de stimulation de la prolactine notamment, qui doivent être bien

25 prises en compte pour les éleveurs qui effectuent ces opérations, en même temps que chez les animaux eux-mêmes qui peuvent se trouver fragilisés. Ainsi dans les expériences bien connues menées en Israël avec des vaches et des musiques de Mozart -- la prolactine bovine comporte de fait, outre un

30 "niveau musical" particulièrement élevé que l'on peut ici repérer de façon mathématiquement simple (à partir des niveaux mélodique et harmonique, cf. III, § 1), des tournures que l'on peut musicologiquement qualifier de "typiquement mozartiennes" -- le taux de mammites pouvait paraître

35 préoccupant: il convient dans un tel cas (que nous avons également pu observer) de compléter l'écoute de la prolactine

par celle de l'alpha-1 antitrypsine, à la musicalité elle aussi très élaborée et au métabolisme complémentaire sur ce point. De même chez les tomates ainsi soumises à des stimuli extérieurs épanouissants pour elles, il faut veiller à ne pas
5 arrêter brutalement en cours de cycle.

Tels quels cependant, ces résultats donnent déjà une indication des ordres de grandeur que l'on peut obtenir dans ce type de conditions, et montrent clairement l'intérêt de l'invention.

10 2) Dans les domaines thérapeutique et préventif, nombreuses sont les affections se manifestant par une faiblesse métabolique spécifique, et pouvant ainsi être prévenues ou combattues efficacement à l'aide des moyens conformes à la présente invention. La longueur minimale d'une
15 séquence musicalement active étant de l'ordre d'un peptide signal -- de quelques acides aminés à quelques dizaines -- cette action peut être très rapide et apparaître par exemple déjà au bout de quelques secondes ou quelques minutes. Toutefois, l'intégration complète de l'effet produit,
20 métaboliquement complexe, peut prendre davantage de temps, voire nécessiter en cas de fort conditionnement culturel, un certain entraînement initial (correspondant apparemment au "réapprentissage" d'une écoute médiée par les ondes d'échelle provenant du microphonique cochléaire); mais celui-ci
25 s'effectue en général assez rapidement dans l'intérêt manifeste des personnes concernées.

Pour l'emploi responsable du procédé décrit il importe donc de bien connaître le rôle métabolique des molécules impliquées. Or c'est bien sûr l'un des intérêts -- qui
30 dépasse évidemment le seul cadre thérapeutique dont nous parlons ici -- du décodage musical des protéines (ainsi que des couleurs correspondantes) que de permettre, en repérant systématiquement les homologues et anti-homologues musicales (et de couleurs) à partir des séquences protéiques connues et
35 disponibles dans les banques de données, de repérer ainsi les

protéines métaboliquement agonistes et antagonistes d'une protéine donnée, dont le degré d'élaboration musicale donne par ailleurs une indication de l'étendue du rôle métabolique. Le procédé décrit permet donc de préciser des indications
5 particulières pour certaines séquences protéiques (comme nous en avons donné plus haut -- en III -- quelques exemples).

Rappelons à ce propos que l'on rencontre fréquemment dans les protéines animales ou végétales, notamment parmi les plus musicales, des fragments mélodiques successifs de
10 chaines métaboliques humaines, et qu'en conséquence les transpositions actives sur l'homme ne se bornent pas à celles des molécules humaines, comme nous en avons également donné des exemples en III 3. Au contraire, le métabolisme de ces espèces apparaissant en quelque sorte comme plus "spécialisé"
15 vers la production de certaines molécules, ce sont bien les protéines "les plus musicales" en général qui seront les plus importantes pour les applications. Bien entendu, ces correspondances entre espèces différentes facilitent encore la délimitation du rôle métabolique, et le décodage même des
20 séquences protéiques.

Il convient d'ailleurs de noter que la musicalité d'une molécule implique en elle-même que sa stimulation épigénétique (en général) est en principe préférable thérapeutiquement, du fait de la portée de ses interactions
25 métaboliques, à son administration directe: les molécules "les plus musicales" sont généralement celles dont soit directement la production par génie génétique, soit l'utilisation thérapeutique qui en résulte rencontre des problèmes, tels que de stabilité, de transport sur le site
30 d'action, ou plus spécifiquement d'effets secondaires liés à des doses devant être beaucoup plus importantes que dans l'organisme pour obtenir des effets comparables, puisque les ondes d'échelle naturellement associées à leur production ne sont alors plus présentes. Ceci est bien sûr particulièrement
35 vrai pour l'inhibition des protéines, lorsque l'inhibiteur

naturel est par exemple beaucoup plus lourd ou simplement lorsque la production a besoin d'être réduite, à un moment donné (cf. III 3) ou de façon systématique.

Enfin, pour ce qui concerne l'emploi des transcriptions
5 de séquences protéiques, la rapidité même de leur action peut permettre, par comparaisons différentielles, notamment bipolaires, de leur effet positif ou négatif, de préciser laquelle, dans une situation donnée, est la plus appropriée. [A noter que la possibilité ainsi conférée à chacun de se
10 rendre compte par lui-même et très rapidement de l'action de ces transcriptions, et la reconnaissance du soi qui en résulte, ne constituent pas leur moindre intérêt]. Cette identification peut être elle-même facilitée par la comparaison avec les transcriptions de séquences protéiques
15 connues, de phénomènes acoustiques ou électromagnétiques comportant des suites distinctes de fréquences, et dont des effets ont pu être observés dans une situation similaire.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de
20 réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite; elle en embrasse, au contraire, toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDEICATIONS

1) Procédé de réalisation de séquences musicales correspondant aux séquences en acides aminés des protéines, par décodage et transposition sonore de suites temporelles de vibrations quantiques associées à leur élongation, dans le but de réguler épigénétiquement la biosynthèse de ces protéines par résonance d'échelle, et caractérisé en ce qu'il consiste dans la succession des étapes suivantes:

a) A chaque acide aminé d'une protéine donnée on associe une note de musique dont la fréquence résulte de l'application d'un code obtenu à partir des fréquences propres des acides aminés à l'état libre, proportionnelles à leurs masses, par minimisation de la distance harmonique globale entre les fréquences de ces acides aminés pour tous les couples d'acides aminés possibles en tenant compte de leur proportion dans la population environnante des ARN de transfert tout en respectant la condition que le déplacement de la fréquence initiale vers sa valeur synchronisée soit inférieur à la moitié de l'écart entre les deux fréquences synchronisées entourant cette fréquence initiale, puis transposition des fréquences ainsi obtenues dans le domaine audible, le code ainsi obtenu étant celui relatif à la stimulation de la biosynthèse de cette protéine, le code relatif à son inhibition étant obtenu par symétrisation des logarithmes des fréquences obtenues précédemment par rapport à leur valeur centrale prise comme origine;

b) On détermine les périodes musicales par repérage des séquences homologues;

c) On détermine alors les durées des notes en rectifiant collectivement puis individuellement les périodes déterminées en b) par ajustement du phrasé à la mesure;

d) On détermine le timbre par la rétroaction de l'ensemble des acides aminés de la protéine globale sur la structure harmonique de chacun d'entre eux, ce que l'on obtient en ajustant la répartition des notes de la protéine

à la répartition moyenne de ces notes pour l'ensemble des protéines, d'où l'on déduit les harmoniques qui doivent être haussés et ceux qui doivent être atténués pour obtenir le timbre correspondant à la protéine donnée, les séquences
 5 musicales propres à réguler la biosynthèse de cette protéine étant ainsi obtenues au terme de cette quatrième étape.

2) Code obtenu au cours de l'étape a) du procédé selon la revendication 1, spécifique à la stimulation des biosynthèses protéiques et universel à l'approximation de la
 10 gamme tempérée, consistant en l'association aux différents acides aminés des notes de musique suivantes:

Gly = la grave; Ala = do; Ser = mi; Pro, Val, Thr, Cys = fa; Leu, Ile, Asp, Asn = sol; Gln, Glu, Lys, Met = la; His = si bémol; Phe (et SeC) = si; Arg, Tyr = do aigu; Trp = ré aigu.

15 3) Code obtenu au cours de l'étape a) du procédé selon la revendication 1, spécifique à l'inhibition et universel à l'approximation de la gamme tempérée, obtenu en prenant les notes de la gamme tempérée symétriques de celles du code selon la revendication 2 par rapport au sol central.

20 4) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que chaque transposition sonore de vibrations quantiques associées à la biosynthèse d'une protéine donnée est complétée par la transposition colorée des vibrations quantiques associées à la protéine mature une fois repliée
 25 spatialement sur elle-même, selon un code spécifique à la stabilisation de cette protéine ou de l'inhibition de sa biosynthèse obtenue à l'aide d'une séquence musicale réalisée conformément à la revendication 1, lequel code se déduit du code obtenu au cours de l'étape a) de la revendication 1, par
 30 application de la formule $\nu \approx \nu_0 \text{Argch}(e^{(f/f_0)} \text{Logch}1)$ où f, f_0 sont les fréquences musicales et ν, ν_0 les fréquences des couleurs, les indices ν dénotant les valeurs centrales.

5) Code obtenu en mettant en oeuvre le procédé selon la revendication 4, spécifique à la stabilisation des
 35 protéines stimulées par les séquences musicales obtenues

27.

selon la revendication 1 à l'aide du code selon la revendication 2, consistant en l'association aux différents acides aminés des couleurs suivantes:

Gly = rouge sombre; Ala = vermillon; Ser = orangé; Pro, Val,
5 Thr, Cys = ocre; Leu, Ile, Asn, Asp = citron; Gln, Glu, Lys,
Met = vert; His = émeraude; Phe = bleu; Arg, Tyr = indigo;
Trp = violet.

6) Code obtenu en mettant en oeuvre le procédé selon la revendication 4, spécifique à la stabilisation de
10 l'inhibition des protéines obtenue à l'aide des séquences musicales réalisées conformément à la revendication 1 et du code selon la revendication 3, obtenu par symétrisation des logarithmes des longueurs d'onde du code selon la revendication 5 par rapport au logarithme de la longueur
15 d'onde du jaune citron central prise comme origine.

7) Transcriptions sous forme de partitions musicales, de représentations colorées, et/ou d'enregistrements sur tout support approprié, des séquences musicales obtenues en mettant en oeuvre le procédé selon la
20 revendication 1 et/ou des transpositions colorées obtenues en mettant en oeuvre le procédé selon la revendication 4.

8) Application du procédé selon l'une au moins des revendications 1 et 4 et des codes selon l'une au moins des revendications 2, 3, 5 et 6 à des fins agro-alimentaires,
25 environnementales, textiles, thérapeutiques ou préventives par stimulation et/ou inhibition de synthèses protéiques végétales appropriées, à l'aide des séquences musicales obtenues en mettant en oeuvre le procédé selon la revendication 1 puis stabilisation à l'aide des
30 transpositions colorées obtenues en mettant en oeuvre le procédé selon la revendication 4.

9) Application des transcriptions et notamment des enregistrements de séquences musicales et/ou de transpositions colorées selon la revendication 7 à des fins
35 thérapeutiques et préventives, ainsi qu'à des fins agro-alimentaires, environnementales et textiles.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

10) Procédé de caractérisation des séquences protéiques propres à être régulées à l'aide de l'une quelconque des transcriptions selon la revendication 7 en vue des applications selon l'une quelconque des revendications 8 et 9, caractérisé en ce que l'on délimite leur rôle métabolique par décodage à l'aide du procédé selon la revendication 1 et des codes selon les revendications 2 et 3, faisant ainsi apparaître les homologues ou antihomologues musicaux qu'elles présentent avec d'autres protéines, les superpositions harmoniques avec d'autres mélodies protéiques, ou une combinaison de ces facteurs, d'où l'on déduit les agonismes et antagonismes métaboliques qu'elles présentent avec ces autres protéines.

11) Procédé selon la revendication 10, dans lequel la caractérisation selon la revendication 10, pour une application donnée selon l'une quelconque des revendications 8 et 9, des séquences protéiques propres à être régulées en vue de cette application est affinée par comparaisons différentielles bipolaires des effets positifs ou négatifs obtenus à l'aide de transcriptions selon la revendication 7.

12) Procédé selon la revendication 10, dans lequel la caractérisation selon la revendication 10, pour une application donnée selon l'une quelconque des revendications 8 et 9, des séquences protéiques propres à être régulées en vue de cette application est affinée par identification, par homologues ou antihomologues musicaux conformément à la revendication 10, des protéines impliquées lors d'effets positifs ou négatifs dus ou associés à des phénomènes acoustiques ou électromagnétiques comportant des suites distinctes de fréquences.

1/3

Cytochrome oxydase

Dernière protéine
de la chaîne respiratoire humaine

Début de la sous-unité 3 mitochondriale



M T H Q S H A Y H M V K P S P W P L T G A L S A L L

M T S G L A M W F H F H S M T L L M L G L L T N T L T M Y Q W W

R D V T R E S T Y Q G H H T P P V Q K G

Cytochrome C

Avant-dernière protéine
de la chaîne respiratoire humaine

Séquence complète



G D V E K G K K I F I M K C S Q C H T V E K G G

K H K T G P N L H G L F G R K T G Q A P G Y S Y T A A N K N K G

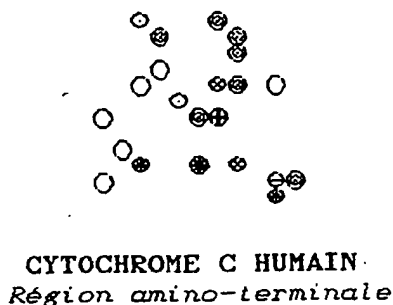
I I W G E D T L M E Y L E N P K K Y I P G T K M

I F V G I K K K E E R A D L I A Y L K K A T N E

Figure 1

FEUILLE DE REMPLACEMENT

2/3



Légende

G A S P L O H F R W
V I K Y
T N E
C D M

Figure 2

Histone IV

Protéine de la chromatine humaine

Séquence complète



Chalcone synthase

Enzyme de pigmentation des fleurs de *Petunia hybrida*

EN INHIBITION

Début



Figure 3

FEUILLE DE REMPLACEMENT

3/3

"Heat shock" hsp27 et hsp70

Protéines humaines
synthétisées sous l'effet de la chaleur

Début



M T E R R V P F S L L R G T P S W
M A K A A A V G I D L G T T Y S

Troponine C

Régule le calcium
des muscles striés humains

Séquence complète



DTQQA EARSYLSEEMIAEFKAAFD MFDA DGGGD IS
VKELGTVM RMLGQTPTKEELD AII EEVD E DGS
GTIDFEEF LVM MVRQM KEDAKGKS EEEL AECF
RIFDRNAD GYIDPEEL AEIFRASGEHVTDEEI
ESLMKDGD KNNDGRID FDEF LKMM EGV Q

Figure 4

FEUILLE DE REMPLACEMENT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁵ C12P21/02; A61K37/02; C07K3/02; A61K41/00; C12N13/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁵ C12P; A61K; C07K; G01H; A23L; C12N:

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 106, No. 11,
16 March 1987, Columbus, Ohio, US;
abstract No. 80530t,
OHNO, SUSUMU ET AL. "Repeats of base
oligomers ($N=3n \pm 1$ or 2) as
immortal coding sequences of the primeval
world: construction of coding sequences is
based upon the principle of musical composition."
page 239;
see abstract
& CHEM. SCR.
Vol. 26B, 1986, ENG
pages 43-49

./.. | 1 |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 September 1993 (02.09.93)

Date of mailing of the international search report

20 September 1993 (20.09.93)

Name and mailing address of the ISA'

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/FR 93/00524

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | BIOLOGICAL ABSTRACTS Vol. 90, No. 7,
1 October 1990, Philadelphia, PA, US;
abstract No. 75110,
BISTOLFI, F. "A hydrogen-harps model for
intracellular communication and its implications
for the second genetic code".
see abstract
& PANMINERVA MED.
Vol. 32, No. 1, 1990, ITALY
pages 4-9 | 1 |
| X | CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 110, No. 13,
27 March 1989, Columbus, Ohio, US;
abstract No. 110189 r,
OHNO S. "On periodicities governing the
construction of genes and proteins."
page 270;
see abstract | 1 |
| Y | & ANIM. GENET.
Vol. 19, No. 4, 1988, ENG
pages 305-316 | 1 |
| Y | WO,A,8 403 165 (STERNHEIMER)
16 August 1984
cited in the application
see claims | 1 |
| A | CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 116, No. 11,
16 March 1992, Columbus, Ohio, US;
abstract No. 100618d,
LI, W. ET AL. "Long-range correlation and
partial 1/f spectrum in a noncoding DNA
sequence."
page 206;
see abstract
& EUROPHYS. LETT.
Vol. 17, No. 7, 1992, ENG
pages 655-660 | 1 |
| A | EP,A,0 477 583 (BODYSONIC KABUSHIKI
KAISHA)
1 April 1992
see claims | 1 |
| A | DATABASE WPIL
Section Ch, Week 9146,
Derwent Publications Ltd., London, GB;
Class D13, AN 91-335582
& JP,A,3 224 462 (GOMEIKAISHA TAKADA)
see abstract | 1 |

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300524
SA 74779

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 02/09/93

| Patent document
cited in search report | Publication
date | Patent family
member(s) | Publication
date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO-A-8403165 | 16-08-84 | FR-A- 2541024 | 17-08-84 |
| | | EP-A- 0137802 | 24-04-85 |
| | | FR-A, B 2565016 | 29-11-85 |
| ----- | | | |
| EP-A-0477583 | 01-04-92 | JP-A- 4112781 | 14-04-92 |
| ----- | | | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 93/00524

Demande Internationale No

| | | |
|---|---|--|
| I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷ | | |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB | | |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> CIB 5 C12P21/02;
C12N13/00 A61K37/02; C07K3/02; A61K41/00 </div> | | |
| II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE | | |
| Documentation minimale consultée ⁸ | | |
| Système de classification | Symboles de classification | |
| CIB 5 | <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> C12P ;
A23L ; A61K ;
C12N C07K ; G10H </div> | |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹ | | |
| | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰ | | |
| Catégorie ^o | Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³ | No. des revendications visées ¹⁴ |
| X | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 11,
16 Mars 1987, Columbus, Ohio, US;
abstract no. 80530t,
OHNO, SUSUMU ET AL. 'Repeats of base
oligomers (N = 3n +/- 1 or 2) as
immortal coding sequences of the primeval
world:construction of coding sequences is
based upon the pricipile of musical
composition.'
page 239 ;
voir abrégé
& CHEM.SCR.
vol. 26B, 1986, ENG
pages 43 - 49
<div style="text-align: center; margin-top: 10px;">---
-/--</div> | 1 |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> ^o Catégories spéciales de documents cités:¹¹
 "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
 "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
 "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
 "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
 "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée </div> <div style="width: 45%;"> "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
 "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
 "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
 "A" document qui fait partie de la même famille de brevets </div> </div> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée | | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale |
| 02 SEPTEMBRE 1993 | | 20.09.93 |
| Administration chargée de la recherche internationale | | Signature du fonctionnaire autorisé |
| OFFICE EUROPEEN DES BREVETS | | DELANGHE L.L.M. |

| III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴ | | (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE) |
|--|--|---|
| Catégorie ^o | Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷ | No. des revendications visées ¹⁸ |
| X | <p>BIOLOGICAL ABSTRACTS vol. 90, no. 7
 , 1 Octobre 1990, Philadelphia, PA, US;
 abstract no. 75110,
 BISTOLFI, F. 'A hydrogen-harps model for intracellular communication and its implications for the second genetic code.'
 voir abrégé
 & PANMINERVA MED.
 vol. 32, no. 1, 1990, ITALY
 pages 4 - 9</p> <p>---</p> | 1 |
| X | <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 13,
 27 Mars 1989, Columbus, Ohio, US;
 abstract no. 110189r,
 OHNO S. 'On periodicities governing the construction of genes and proteins.'
 page 270 ;
 voir abrégé
 & ANIM. GENET.</p> | 1 |
| Y | <p>vol. 19, no. 4, 1988, ENG
 pages 305 - 316</p> <p>---</p> | 1 |
| Y | <p>WO,A,8 403 165 (STERNHEIMER)
 16 Août 1984
 cité dans la demande
 voir revendications</p> <p>---</p> | 1 |
| A | <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, no. 11,
 16 Mars 1992, Columbus, Ohio, US;
 abstract no. 100618q,
 LI, W. ET AL. 'Long-range correlation and partial 1/f spectrum in a noncoding DNA sequence.'
 page 206 ;
 voir abrégé
 & EUROPHYS. LETT.
 vol. 17, no. 7, 1992, ENG
 pages 655 - 660</p> <p>---</p> | 1 |
| A | <p>EP,A,0 477 583 (BODYSONIC KABUSHIKI KAISHA)
 1 Avril 1992
 voir revendications</p> <p>---</p> | 1 |
| A | <p>DATABASE WPIL
 Section Ch, Week 9146,
 Derwent Publications Ltd., London, GB;
 Class D13, AN 91-335582
 & JP,A,3 224 462 (GOMEIKAISHA TAKADA)
 voir abrégé</p> <p>-----</p> | 1 |

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300524
SA 74779

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

02/09/93

| Document brevet cité
au rapport de recherche | Date de
publication | Membre(s) de la
famille de brevet(s) | Date de
publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO-A-8403165 | 16-08-84 | FR-A- 2541024 | 17-08-84 |
| | | EP-A- 0137802 | 24-04-85 |
| | | FR-A, B 2565016 | 29-11-85 |
| ----- | | | |
| EP-A-0477583 | 01-04-92 | JP-A- 4112781 | 14-04-92 |
| ----- | | | |

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82